



(19)

(11) Publication number:

5.

Generated Document.

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN(21) Application number: **51078780**(51) Int'l. Cl.: **C07D239/82**(22) Application date: **01.07.76**

(30) Priority:

(43) Date of application publication: **18.01.78**

(84) Designated contracting states:

(71) Applicant: **SUMITOMO CHEM CC**(72) Inventor: **YAMAMOTO MICHIHI
KOSHIBA MASAO
YAMAMOTO HISAO**

(74) Representative:

(54) PREPARATION OF 3,4-DIHIDRO-2 (1H) QUINAZOLINE DERIVATIVES

(57) Abstract:

PURPOSE: To prepare the title compounds, useful as antiphlogistics, blood-sugar lowering action, etc., by the reaction of novel quinazolium salts, obtained by reacting 2(1H)-quinazoline derivatives with an alkylating agent, with water or an alcohol.

COPYRIGHT: (C)1978,JPO&Japio**BEST AVAILABLE COPY**

⑯日本国特許庁
公開特許公報

①特許出願公開
昭53-5180

⑤Int. Cl.
C 07 D 239/82 //
A 61 K 31/505

識別記号

⑥日本分類
16 E. 464
30 G 133. 42
30 H 22
30 H 73
30 H 44
30 H 621

庁内整理番号
7138-44
6617-44
5727-44
5727-44
5727-44
5727-44

⑦公開 昭和53年(1978)1月18日
発明の数 2
審査請求 未請求
(全 5 頁)

⑧3, 4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン
誘導体の製造法

⑨特 願 昭51-78780

⑩出 願 昭51(1976)7月1日

⑪發明者 山本道博

西宮市高木東町16番40-309
同 小柴正雄

西宮市西宮町4番1-105

⑫發明者 山本久夫

神戸市東灘区森北町6丁目4番
53号

⑬出願人 住友化学工業株式会社

大阪市東区北浜5丁目15番地

⑭代理 人 弁理士 木村勝哉 外1名

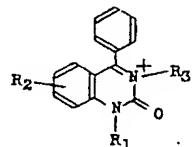
明細書

1. 発明の名称

3, 4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン誘導体の製造法

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式



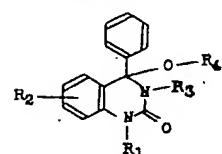
〔式中、R₁は低級アルキル基、低級ハロアルキル基または低級シクロアルキルアルキル基を、R₂は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、アセチル基、低級アルキル基または低級アルコキシ基を、R₃は低級アルキル基を、Xはヨウ素または臭素原子を意味する。〕

であらわされるキナゾリニウム塩と、一般式
R₄ - OH

〔式中、R₄は水素原子または低級アルキル

基を意味する。〕

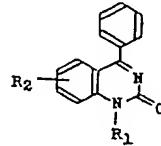
であらわされる水またはアルコールとを反応させることを特徴とする一般式



〔式中、R₁、R₂、R₃およびR₄は前記と同じ意味を有する。〕

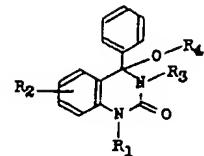
であらわされる3, 4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン誘導体の製造法。

(2) 一般式

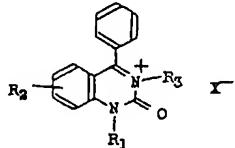


〔式中、R₁は低級アルキル基、低級ハロアルキル基または低級シクロアルキルアルキル基を、R₂は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、アセチル基、低級アルキル基または低級アルコキシ基を、R₃は低級アルキル基を、R₄は水素原子または低級アルキル

させることを特徴とする一般式

〔式中、R₁、R₂、R₃およびR₄は前記と同じ意味を有する。〕

であらわされるアルキル化剤とを反応させて一般式

〔式中、R₁、R₂、R₃およびR₄は前記と同じ意味を有する。〕

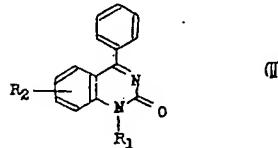
であらわされるキナゾリニウム塩とし、次いでこれと一般式

〔式中、R₄は水素原子または低級アルキル基を意味する。〕

であらわされる水またはアルコールとを反応

アセチル基、低級アルキル基または低級アルコキシ基、低級アルキル基を、R₃は低級アルキル基を、R₄は水素原子または低級アルキル基を意味する。〕
であらわされる3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン誘導体の新規な製造法に関するものである。

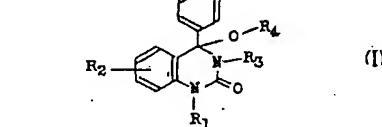
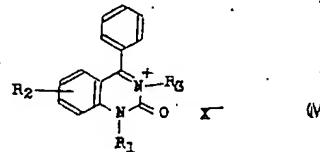
即ち、本発明は一般式(II)

〔式中、R₁およびR₂は前記と同じ意味を有する。〕

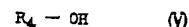
であらわされる2(1H)-キナゾリノン誘導体と、一般式(III)

〔式中、R₃は前記と同じ意味を有し、Xはヨウ素または臭素原子を意味する。〕

であらわされるアルキル化剤とを反応させて、一般式(IV)

〔式中、R₁は低級アルキル基、低級ハロアルキル基または低級シクロアルキルアルキル基を、R₂は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、

であらわされるキナゾリニウム塩とし、次いでこれと一般式(IV)



であらわされる水またはアルコールとを反応させて前記一般式(II)の3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン誘導体を製造する方法である。

本発明の方法によって得られる一般式(II)の3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン誘導体は、抗炎症作用、血糖低下作用、ヒスタミンH₂受容体拮抗作用または抗トリコモナス作用等の薬理作用を有し、医薬として有用である。また、前記一般式(II)のキナゾリニウム塩は文献未記載の新規化合物であって、種々のキナゾリノン誘導体の合成中間体として有用な化合物であ

る。

本発明はこのような価値ある化合物の工業的に有利な新規製造法を提供するものである。

本発明の方法を実施するには、まず前記一般式①の 2(1H)-キナゾリノン誘導体と一般式②のアルキル化剤とを不活性溶媒の存在下または過剰のアルキル化剤を溶媒として加熱することによって、一般式①のキナゾリニウム塩を生成させるアルキル化剤としては、ニウムアルキルが好ましく、溶媒を使用する場合はベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン、メタノール、エタノール、ユーブタノール、ジメチルホルムアミド等が用いられる。

本反応によって生成するキナゾリニウム塩は一括単離するか、あるいは反応混合物のまま次工程の反応に付すことができる。

原料物質である一般式①の 2(1H)-キナゾリノン誘導体は、たとえば日本特許公報昭47

特開昭53-5180(3)

-27/06、昭47-29517 あるいは昭47-

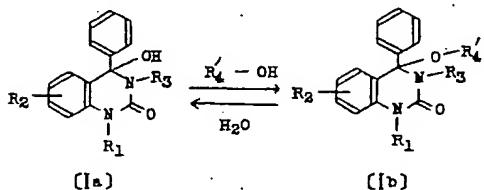
48396 等に記載の方法によって製造される。

次にこのようにして生成されたキナゾリニウム塩①を水またはアルコールと作用させることにより、前記一般式①の 3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン誘導体が得られる。

本反応は過剰の水またはアルコールを溶媒として反応することにより容易に目的化合物が得られるが、必要ならば前工程と同様な不活性溶媒中で行なうこともできる。また、本反応を塩基性物質の存在下に行なうことによって、反応を促進することができる。適当な塩基性物質としては、たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、トリエチルアミン、ビリジン、アンモニアなどがあげられる。

本発明の方法によって得られる一般式①の 3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン誘導体は、下記の反応式で示されるように、4-ヒ

ドロキシ体 [Ia] と 4-アルコキシ体 [Ib] との間で互いに容易に変換される。



[式中、R₁、R₂およびR₃は前記と同じ意味を有し、R₄は低級アルキル基を意味する。]

本発明の方法によってたとえば下記の 3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン誘導体を得ることができる。

1,3-ジメチル-4-ヒドロキシ-4-フェニル-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン

1-エチル-3-メチル-4-ヒドロキシ-4-フェニル-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン

1-エチル-3-メチル-4-エトキシ-4-フェニル-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-

2(1H)-キナゾリノン

1-エチル-3-メチル-4-ヒドロキシ-4-フェニル-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン

1-エチル-3-メチル-4-エトキシ-4-フェニル-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン

1-イソプロピル-3-メチル-4-ヒドロキシ-4-フェニル-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン

1-イソプロピル-3-メチル-4-メトキシ-4-フェニル-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン

1-イソプロピル-3-メチル-4-ヒドロキシ-4-フェニル-7-メチル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン

1-(2-クロロエチル)-3-メチル-4-ヒドロキシ-4-フェニル-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン

1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-メチル-4-ヒドロキシ-4-フェニル-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン

3-メチル-4-ヒドロキシ-4-フェニル-
6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-
キナゾリノン
1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-
3-メチル-4-エトキシ-4-フェニル-6
-クロロ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キ
ナゾリノン
1-シクロプロビルメチル-3-メチル-4
-ヒドロキシ-4-フェニル-3,4-ジヒド
ロ-2(1H)-キナゾリノン
1-ジクロプロビルメチル-3-メチル-4
-ヒドロキシ-4-フェニル-6-クロロ-3,
4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン
1-シクロプロビルメチル-3-メチル-4
-エトキシ-4-フェニル-6-クロロ-3,
4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン
1-シクロプロビルメチル-3-メチル-4
-ヒドロキシ-4-フェニル-6-メトキシ-3
4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン
1-シクロプロビルメチル-3-メチル-4

特開昭53-5180(4)
 一ヒドロキシ-4-フェニル-8-クロロ-3,
 4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン
 /-シクロプロビルメチル-3-メチル-4
 一ヒドロキシ-4-フェニル-6-ニトロ-3,
 4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン
 /-シクロプロビルメチル-3-メチル-4
 一ヒドロキシ-4-フェニル-6-アセチル-
 3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン
 /-シクロプロビルメチル-3-メチル-4
 一ローブロボキシ-4-フェニル-6-クロロ-
 3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン

以下に実施例を挙げて本発明の方法をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらのみに限定されない。

寒施例(1)

ソーキクロプロビルメチル-4-フェニル-6-クロロ-2(1H)-キナゾリノン 2.2g に ニュウ化メチル 20mL を加えて 17 時間 遷流した。析出晶をろ取りし、エーテルで洗

淨して乾燥すると、暗赤色の 1-シクロプロ
ピルメチル-3-メチル-4-フェニル-6-
-クロロ-1,2-ジヒドロ-2-オキソキ
ナソリニウム塩酸塩 1.9 g が得られた。融
点 191°C (分解)

实施例 2

1-シクロプロピルメチル-4-フェニル
 -6-クロロ-2(1H)-キナゾリノン
 3.18 KCヨウ化エチル 20mLを加えて16時間還流した。析出晶を熱時ろ過し、ヨウ化エチルで洗浄して乾燥すると、1-シクロプロピルメチル-3-エチル-4-フェニル-6-クロロ-1,2-ジヒドロ-2-オキソキナゾリウムヨウ素塩 1.73g が得られた。融点
 246.5°C(分解)

实施例3

1-シクロプロピルメチル-3-メチル-4-フェニル-6-クロロ-1,2-ジヒドロ-2-オキソキナゾリニウム・ウ素塩0.1gに水10mlを加え、50~60°Cで30分

間攪拌すると無色沈殿が生じた。冷却後これをろ取り、水洗して乾燥すると、定量的に
1-シクロプロピルメチル-3-メチル-4-ヒドロキシ-4-フェニル-6-クロロ-1,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノンが得られた。酢酸エチルから再結晶すると
融点 205°C (分解) の無色針状晶となつた。

实施例 4

1-シタロプロビルメチル-3-エチル-4-フェニル-6-クロロ-1,2-ジヒドロ-2-オキソキナゾリニウム・ウ素塩0.5gに水10mlを加え、上記アソニア水1mlを加えて70~80°Cで加熱した。冷却後無色沈殿をろ取り、水洗して乾燥すると、1-シクロプロビルメチル-3-エチル-4-ヒドロキシ-4-フェニル-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノンが得られた。これをクロロホルム-イソプロピルエーテルから再結晶すると、融点231°C(分解)の無色針状晶となつた。

実施例5

1-シクロプロピルメチル-3-エチル-4-フェニル-6-クロロ-1,2-ジヒドロ-2-オキソキナゾリニウムヨウ素塩0.2gに炭酸ソーダ0.2g、水5mlおよびメタノール10mlを加えて10分間還流後反応液を減圧留去し、残さにクロロホルムを加えて溶解し、クロロホルム層を水洗後芒硝で乾燥して減圧下に留去した。

さらに得られた残さをメタノールに加温溶解して再び溶媒を減圧留去すると、淡黄色油状の1-シクロプロピルメチル-3-エチル-4-メトキシ-4-フェニル-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン0.73gが得られた。

実施例6

1-シクロプロピルメチル-4-フェニル-6-クロロ-2(1H)-キナゾリノン0.93gをジメチルホルムアミド20mlに溶解し、ヨウ化メチル5gを加えて100°Cで13

時間加熱搅拌した。次いで氷水中に注入し、析出沈殿をろ取してエーテルで洗浄後酢酸エチルから再結晶すると、無色針状の1-シクロプロピルメチル-3-メチル-4-ヒドロキシ-4-フェニル-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン0.73gが得られた。融点205°C(分解)

実施例7

実施例6ICより得られた1-シクロプロピルメチル-3-メチル-4-ヒドロキシ-4-フェニル-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン0.5gをエタノール10mlIC加温溶解した後、エタノールを減圧留去すると淡褐色油状物が得られた。これにイソプロピルエーテルを加えて結晶化すると無色針状の1-シクロプロピルメチル-3-メチル-4-エトキシ-4-フェニル-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノンが得られた。融点100.5~101.5°C。

実施例8

1-シクロプロピルメチル-4-フェニル-6-クロロ-2(1H)-キナゾリノン0.8gをジメチルホルムアミド15mlに溶解し、臭化エチル5gを加えて、100°Cで13時間搅拌した。冷却後氷水に注入してクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を水洗後芒硝で乾燥し、溶媒を減圧濃縮した。残さにメタノールを加えて加温溶解後再び溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムに吸着させ、クロロホルムで溶出して分離精製すると、淡黄色油状の1,3-ジメチル-4-エトキシ-4-フェニル-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン0.12gが得られた。

実施例9

1-メチル-4-フェニル-6-アセチル-2(1H)-キナゾリノン2gをジメチルホルムアミド50mlに溶解し、ヨウ化メチル5gを加えて室温で2時間搅拌した。氷水注

入後クロロホルムで抽出し、水洗して芒硝で乾燥後溶媒を減圧留去した。残さにエタノールを加えて加温溶解後再び溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムに吸着させ、クロロホルムで溶出して分離精製すると、淡黄色油状の1,3-ジメチル-4-エトキシ-4-フェニル-6-アセチル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノンが得られた。